

【 19 】

氏名	中 矢 直 樹		
学 位 の 種 類	学 術 博 士		
学 位 授 与 番 号	博甲第 756 号		
学 位 授 与 の 日 付	平成元年 3 月 28 日		
学 位 授 与 の 要 件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学 位 論 文 題 目	好中球前駆細胞の増殖, 分化に対するヒスタミン及びその関連化合物の影響		
論 文 審 査 委 員	教授 田坂賢二	教授 山本 格	教授 土屋友房
	教授 山口恒夫	教授 四方田穆	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Histamine は骨髄における好中球前駆細胞の分化において二面的な作用を示した。一つは骨髄の stromal cell に対して作用し, IL-1 及び CPF 等の活性物質の産生を促進させることによって G-CFU-C への分化を促進する作用であった。この作用は Hz receptor を介して起こる作用であった。これとは別に骨髄芽球, 前骨髄球以降の段階の細胞及び前骨髄性白血病細胞株においても成熟好中球への分化を誘導した。この作用にはこれらの細胞にたいして特異的に起こる histamine の細胞内への取り込みが重要と考えられた。Histamine 添加後合成された蛋白によって細胞質に取り込まれた histamine は核において chromatin に対して高容量に結合し高次構造を変化させる可能性が示唆された。また cAMP 及び PI-Ca 系を介する機構はここでの分裂, 分化においては重要であり histamine は cAMP の上昇を介して分裂, 分化間のバランスを変化させると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

炎症時にしばしば見られる末梢血中の白血球数の増加が血中ヒスタミン濃度の上昇と関連した事象でないか, という推定はされていたが, 両者の因果関係は明確ではなかった。本研究は, 末梢血の白血球数増加が血中ヒスタミン濃度と正の相関を示すことを証明し, その機作を明確にしたものである。

即ち, マウスの骨髄細胞を培養し, 培養液中に添加したヒスタミンが, 好中球系の未

成熟細胞である骨髓芽球や前骨髓球が成熟型の好中球へと分化する過程を促進させること、及びその際の、ヒスタミンの効果が H_2 遮断薬の共存によって抑制されることを見出した。この現象は、 H_2 遮断薬である cimetidine や metiamide によって末梢血中の白血球減少が誘発されるという現象（副作用）と裏表をなすものと考えられ、これら薬物の副作用の機作をも証明することに大きく寄与した。また、より未成熟な骨髓細胞である CFU-C を分化させるのにも、ヒスタミンが H_2 受容体を介して作用することを明らかにしている。更に、その前段階細胞である pre-CFU-C の場合、ヒスタミンは骨髓間質細胞に作用して、サイトカインの IL-1 分泌を促し、IL-1 によって pre-CFU-C から CFU-C へと分化されること及びヒスタミンは間質細胞の H_2 受容体に作用して IL-1 の分泌を促進することを証明している。また、骨髓芽球及び前骨髓球では、ヒスタミンは細胞内に取り込まれて作用することも見出し、これらの細胞内でヒスタミンは核のクロマチンに対して結合し、その高次構造を変化させることにより、ヒスタミンの取り込み機能増大させるものと考えられた。ヒトの前骨髓球系の白血病細胞株である HL-60 は、ヒスタミンの共存下で培養すると分化が誘導されることも見出している。

本研究は、ヒスタミンが多能性幹細胞から白血球に分化する各段階で促進的に作用する点を明確にし、ヒスタミンのもつ重要な生理作用の1つを解明したばかりでなく、 H_2 遮断薬の副作用である白血球減少症の機作も明らかにしており、学術博士の学位に相当するものとの結論に達した。